

К ПАТОГЕНЕЗУ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ (экспериментальное исследование)

В. Т. Долгих¹, А. В. Ершов¹, Л. Г. Шикунова²

¹ Омская государственная медицинская академия,

² ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

To the Pathogenesis of Heart Failure in Pancreonecrosis: Experimental Study

V. T. Dolgikh¹, A. V. Yershov¹, L. G. Shikunova²

¹ Omsk State Medical Academy;

² Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования — оценить тяжесть повреждения сердца при панкреонекрозе и возможные механизмы панкреатогенной недостаточности сердца. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии «Вистар». У 32 животных под эфирным наркозом моделировался панкреонекроз путем введения в поджелудочную железу аутожелчи (0,15 мл/кг) с последующей перевязкой общего желчного протока. У 18 животных трехкратным введением гидрокортизона вызывали иммуносупрессию, а затем моделировали панкреонекроз. Контролем служили 30 интактных наркотизированных крыс. Сократительную функцию сердца изучали на препарате изолированного изоволюмически сокращающегося сердца, регистрируя силовые и скоростные показатели сократимости, потребление глюкозы и утечку ферментов в коронарный проток. Оценивали тяжесть эндотоксемии, интенсивность свободно-радикальных процессов и содержание кардиоспецифических ферментов и ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови. **Результаты.** Панкреонекроз вызывает повреждение сердца, что сопровождается депрессией его сократительной функции, повышенным потреблением глюкозы на единицу выполняемой функции. Повышается чувствительность изолированных сердец к гипоксии, реоксигенации и экзогенному кальцию. Сердца иммуносупрессированных животных повреждаются в большей степени. **Заключение.** Установлено, что ведущими патогенетическими факторами панкреатогенной кардиодепрессии миокарда являются активация процессов свободно-радикального окисления, недостаточность системы антиоксидантной защиты, нарушение биоэнергетики сердца, эндотоксемия и угнетение фагоцитоза. **Ключевые слова:** панкреонекроз, патогенез сердечной недостаточности.

Objective: to evaluate the severity of a cardiac lesion in pancreonecrosis and possible mechanisms of pancreatogenic heart failure. **Materials and methods.** Experiments were made on albino male Wistar rats. In 32 animals anesthetized with ether, pancreonecrosis was simulated by injecting autobile (0.15 ml/kg) into the pancreas with later ligation of the common bile duct. In 18 animals, immunosuppression was induced by triple hydrocortisone administrations and pancreonecrosis was then simulated. Thirty intact anesthetized rats served as a control. Cardiac contractility was studied using an isolated isovolumically contracting heart preparation, by recording the force and velocity indices of contractility, glucose uptake, and enzymatic leakage into the coronary stream. The severity of endotoxemia, the rate of free radical processes, and the serum levels of cardiospecific and pancreatic enzymes were estimated. **Results.** Pancreonecrosis induces a cardiac lesion, followed by its contractile depression and increased glucose uptake per performed function unit. There is an enhanced susceptibility of isolated hearts to hypoxia, reoxygenation, and exogenous calcium. The hearts of immunosuppressed animals are damaged to a greater extent. **Conclusion.** Activation of free radical oxidative processes, inadequacy of the antioxidant defense system, impaired cardiac bioenergy, endotoxemia, and depressed phagocytosis have been established to be the leading pathogenetic factors of pancreatogenic myocardial depression. **Key words:** pancreonecrosis, pathogenesis of heart failure.

Острый панкреатит по частоте встречаемости занимает третье место среди острых заболеваний органов брюшной полости [1, 2]. Это обусловлено, с одной стороны, особенностями режима питания, злоупотреблением алкоголя и его суррогатов, возрастающей частотой желчнокаменной болезни, а с другой — улучшением клинико-лабораторной и инструментальной диагностики заболевания [3, 4]. Среди всех больных острым пан-

креатитом больные с панкреонекрозом составляют в среднем 15–25%, а летальность при нем колеблется от 22 до 60–80% [5, 6]. Панкреатогенная эндотоксемия, наиболее выраженная в первые сутки заболевания, обуславливает формирование острой недостаточности кровообращения с развитием синдрома низкого сердечного выброса. Выход в кровь панкреатогенных токсинов (фактор депрессии миокарда, протеазы и т. д.) усугубляют снижение сердечного выброса даже при нормализации объема циркулирующей крови и ее кислородной емкости. Гиперкоагуляция, сгущение крови и повышение ее вязкости обуславливают резкое нарушение коронарной перфузии [7]. Проникновение инфек-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Долгих Владимир Терентьевич
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ции в очаги некроза поджелудочной железы и повышенная продукция провоспалительных цитокинов и токсинов бактериальной природы способствуют развитию системной воспалительной реакции, трансформирующейся в инфекционно-токсический шок [8, 9], что еще в большей степени нарушает системную, регионарную гемодинамику и микроциркуляцию и приводит к формированию синдрома полиорганной недостаточности [10]. В этой связи представляется актуальным оценить тяжесть повреждения сердца при панкреонекрозе и возможные механизмы панкреатогенной недостаточности сердца.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 90 белых крысах-самцах линии «Вистар» массой $294 \pm 5,0$ г с соблюдением приказа № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г. На начальном этапе на 10-и крысах отработывали модель панкреонекроза. За сутки до операции животных лишали пищи, а за 30 мин до эксперимента давали корм, что, вследствие активации процессов пищеварения, обеспечивало развитие рабочей гиперемии поджелудочной железы и позволяло более точно отличать ее от парапанкреатической клетчатки, а также способствовало развитию более массивного панкреонекроза и увеличению секреции желчи. Операции проводили под эфирным наркозом. У 32-х животных (II группа) панкреонекроз моделировался путем введения в железу аутожелчи из расчета 0,1 мл/кг с последующей перевязкой общего желчного протока для создания внутрипротоковой гипертензии (Патент РФ № 2290702). Характер макро- и микроскопических изменений поджелудочной железы совпадал с таковыми, описанными в литературе при панкреонекрозе в эксперименте и клинике [7,11]. Для оценки вклада микроорганизмов и микробной интоксикации у 18-и животных (III группа) перед моделированием панкреонекроза вызывали иммуносупрессию путем внутримышечного введения 2,5% суспензии гидрокортизона ацетата в дозе 35 мг/100 г массы тела три раза через день, а затем моделировали панкреонекроз. Контролем служили 30 интактных наркотизированных животных (I группа).

Через сутки после моделирования панкреонекроза у 32-х животных II группы и 18-и животных III группы под эфирным наркозом проводили торакотомию, извлекали сердца, погружали их в охлажденный до $3-4^{\circ}\text{C}$ раствор Кребса-Хензелейта. Предсердия частично удаляли, а сердце фиксировали за аорту к канюле перфузионной установки. На предсердную перегородку накладывали лигатуру с целью подавления спонтанного сердечного ритма. Через редуцированное левое предсердие в левый желудочек вводили латексный баллончик постоянного объема, заполненный дистиллированной водой и соединенный посредством катетера с датчиком электроманометра (ВМТ, Германия). Перфузию сердец осуществляли через канюлю, расположенную в аорте, раствором Кребса-Хензелейта, насыщенным карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2) под давлением 70 мм рт. ст. pH раствора колебался от 7,34 до 7,36, а температура поддерживалась на уровне 37°C ультратермостатом VT-8. Сокращения сердца с частотой 240 мин^{-1} достигались посредством подачи прямоугольных импульсов длительностью 3 мсек и напряжением на 10% выше порогового от электростимулятора ЭС-50-1.

Через 30 мин, необходимых для стабилизации работы сердца, и после завершения каждого этапа эксперимента регистрировали кривую давления в левом желудочке, рассчитывая систолическое, диастолическое, развиваемое давление, скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Функциональные резервы сердца оценивали с использованием следующих приемов: 1) гипоксической пробы, при которой

в течение 15 мин снижали напряжение кислорода в перфузионном растворе (с 600 до 150 мм рт. ст.) и исключали глюкозу, а затем осуществляли 20-минутную реоксигенацию (проба позволяет оценить устойчивость миокарда к гипоксическим и реоксигенационным повреждениям); 2) гиперкальциевую пробу, при которой сердца в течение 10 мин перфузировали раствором с повышенной концентрацией Ca^{2+} (7,5 ммоль/л), а затем в течение 20 мин раствором с исходной концентрацией Ca^{2+} (2,5 ммоль/л). Эта проба позволяет оценить сохранность кальциевых насосов, осуществляющих удаление Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум и внеклеточную среду.

Для изучения интенсивности процессов свободно-радикального окисления, уровня ферментации и токсичности плазмы кинетическим методом определяли активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ); интенсивность процессов свободно-радикального окисления (СРО) исследовали методом хемилюминесценции сыворотки крови при добавлении сернокислого железа. Измерения проводили на хемилюминометре «ХЛ-003» с пакетом программ. Регистрировали следующие показатели в условных единицах (у. е. $1,01 \cdot 10^5 \text{ квант/с} \cdot 4\pi$) по отношению к эталону свечения: спонтанную светимость (у. е.); вспышку, амплитуда которой пропорциональна интенсивности свободно-радикального окисления (СРО, у. е.) и светосумму (у. е. $\cdot \text{мин}$), величина которой обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности [12].

Одновременно с регистрацией давления в левом желудочке собирали перфузат, прошедший через коронарное русло, и определяли в нем на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» (Италия) с помощью реагентов фирмы «Human GmbH» (Германия) концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом (GOD-PAP) и активность АсАТ кинетическим методом (оптимизированный УФ тест). Потребление глюкозы 1 г сухой массы миокарда за 1 мин рассчитывали на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, а потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 кг сухой массы миокарда за 1 мин. Результаты обработаны методом вариационной статистики [13] с использованием *t*-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, перфузия интактных сердец оксигенированным раствором Кребса-Хензелейта в течение 30 мин устраняла повреждения, вызванные гипоксией препаровки сердца и его подготовкой к перфузии, и восстанавливала систолическое давление, скорости сокращения и расслабления до нормативных значений [14]. Перфузия сердец, взятых через сутки после моделирования панкреонекроза, выявила депрессию сократительной функции: наблюдалось снижение развиваемого давления, скорости сокращения и скорости расслабления миокарда левого желудочка, а также повышение диастолического давления, в большей степени выраженное у сердец иммуносупрессированных животных.

Из табл. 1 следует, что панкреонекроз обуславливал нарушение обмена глюкозы в изолированных изоволюмически сокращающихся сердцах. Как известно, поступление глюкозы в кардиомиоцит происходит при непосредственном участии транспортера глюкозы GLUT1, который экспрессируется инсулином. Видно, что изолированные сердца подопытных животных увеличивали в 1,1 раза (II группа) и 1,2 раза (III группа) потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, свидетельствуя о нарушении окислительного фосфорилирова-

Таблица 1

Влияние панкреонекроза, гипоксии и реоксигенации на сократимость левого желудочка, потребление глюкозы и выделение АсАТ в коронарный перфузат ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Значения показателей на этапах исследования				
	группа животных	исходные значения	гипоксическая перфузия, мин		реоксигенация, 20 мин
			5	15	
Систолическое давление, мм рт. ст.	I (n=30)	97±2,6	63±2,1 [#]	43±1,4 [#]	88±8,4 [#]
	II (n=32)	68±1,1 [*]	46±2,3 ^{*,#}	39±1,0 ^{*,#}	62±2,0 ^{*,#}
	III (n=18)	59±1,7 ^{*,**}	42±1,5 ^{*,#}	37±1,1 ^{*,#}	58±1,9 [*]
Диастолическое давление, мм рт. ст.	I	4±0,3	5±0,2	12±0,6 [#]	8±1,2 [#]
	II	6±0,8 [*]	10±0,7 ^{*,#}	15±0,8 ^{*,#}	14±0,6 ^{*,#}
	III	7±0,5 [*]	11±0,4 ^{*,#}	15±0,9 ^{*,#}	15±0,6 ^{*,#}
Развиваемое давление, мм рт. ст.	I	93±2,6	59±2,2 [#]	31±1,2 [#]	79±8,2 [#]
	II	62±1,6 [*]	36±2,7 ^{*,#}	24±1,1 ^{*,#}	48±1,9 ^{*,#}
	III	53±2,0 ^{*,**}	32±1,4 ^{*,#}	22±1,5 ^{*,#}	43±1,9 ^{*,#}
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	I	1798±34	1139±49 [#]	479±10 [#]	1249±95 [#]
	II	1000±30 [*]	623±15 ^{*,#}	438±9 ^{*,#}	1023±33 [*]
	III	971±39 [*]	583±19 ^{*,#}	381±9 ^{*,**}	973±25 ^{*,#}
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	I	1311±21	812±31 [#]	415±8 [#]	973±41 [#]
	II	874±23 [*]	502±10 ^{*,#}	278±10 ^{*,#}	651±36 ^{*,#}
	III	839±19 [*]	459±14 ^{*,**}	214±15 ^{*,**}	513±29 ^{*,**}
Выделение АсАТ, МЕ/(мин·кг)	I	223±11,2		279±21,0	268±18,2 [#]
	II	424±22,3 [*]		720±61,7 [*]	555±22,2 ^{*,#}
	III	533±31,1 ^{*,**}		831±45,3 [*]	674±24,5 ^{*,**}
Потребление глюкозы, нмоль/(мин·г)	I	103±8,4			124±12,6 ^{*,#}
	II	114±7,5			132±13,0 [#]
	III	127±8,1 [*]			152±14,2 [#]

Примечание. * — $p_{I-II, I-III} < 0,05$; # — $p_{II-III} < 0,05$; ** — $p < 0,05$ по отношению к исходным значениям изучаемых параметров.

ния в митохондриях кардиомиоцитов [15]. Существенно увеличивался выход ферментов в коронарный проток. Так, утечка АсАТ из кардиомиоцитов в проток превышала контрольные значения в 1,9 раза (II группа) и в 2,4 раза (III группа), свидетельствуя о панкреатогенном повреждении сарколеммы кардиомиоцитов.

Для оценки функциональных резервов сердец животных с панкреонекрозом использовали гипоксическую перфузию с последующей реоксигенацией. С началом перфузии снижались как силовые, так и скоростные параметры сократительной функции: развиваемое давление уменьшалось во всех сериях опытов за счет снижения систолического и нарастания диастолического давления, скорости сокращения и скорости расслабления становились минимальными. Наибольшие изменения этих показателей выявлялись со стороны сердец животных с панкреонекрозом. Такие нарушения со стороны скорости расслабления и диастолического давления свидетельствовали о снижении резистентности Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума к гипоксии и развитию контрактур миокарда [14]. К концу гипоксической перфузии значительно увеличивалась утечка АсАТ в коронарный проток, свидетельствуя о еще большей деструкции мембран кардиомиоцитов.

Восстановление сократительной функции миокарда в процессе реоксигенации происходило по-разному. В контроле отмечалось постепенное, но неполное восстановление сократительной функции: систолическое давление достигало 90%, а скорости сокращения и расслабления 70 и 74% исходных значений. Сердца подопытных животных сохраняли диастолическое давление на прежних цифрах. Систолическое давление возросло всего на

21–23 мм рт. ст. (в контроле — на 41 мм рт. ст.). По-прежнему наблюдался повышенный выход аспартатаминовтрансферазы в коронарный проток, свидетельствуя о нарастании деструкции мембран кардиомиоцитов.

Таким образом, гипоксическая перфузия, во-первых, вызывала угнетение сократимости миокарда во всех сериях опытов, что проявлялось в прогрессирующем снижении систолического и развиваемого давления, а также нарастании диастолического давления, свидетельствуя о развитии гипоксических контрактур. Во-вторых, более тяжелое течение панкреонекроза у животных III группы делало их сердца более чувствительными к гипоксии и реоксигенации.

Повреждение клетки при гипоксии сопровождается увеличением проницаемости клеточных мембран за счет снижения внутриклеточной концентрации АТФ и недостаточности ионных насосов. Важнейшую роль при этом играет повышение Ca^{2+} в клетке, приводящее к активации контрактильных белков на внутренней поверхности клеточной мембраны [14]. Исходя из положения о том, что кальций играет ключевую роль в процессах ионного транспорта, энергетического метаболизма и взаимодействия с сократительными белками, т. е. определяет процессы сокращения и расслабления сердечной мышцы [16], и, основываясь на выявленных нарушениях сократительной функции миокарда при панкреонекрозе, целесообразно оценить чувствительность изолированных изоволюмически сокращающихся сердец к изменениям концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе. Это позволит в известной мере судить о степени повреждения Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума, ответст-

Таблица 2

Уровень ферментемии у крыс с панкреонекрозом ($M \pm m$)

Группа животных	Амилаза, МЕ/л	Липаза, МЕ/л	АсАТ, МЕ/л	КФК-МВ, МЕ/л
I ($n=30$)	1448±131,5	23±1,7	125±12,2	68±5,2
II ($n=32$)	2994±246,0*	36±3,4*	213±26,2*	240±10,8*
III ($n=18$)	7449±1662,1*#	114±13,3*#	295±23,2*#	315±25,5*#

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # — $p_{II-III} < 0,05$.

венного за трансмембранный перенос Ca^{2+} , и роли этих повреждений в формировании панкреатогенной недостаточности сердца.

Сердца животных, в особенности II и III групп, только в течение первой минуты реагировали на трехкратное увеличение концентрации кальция в перфузионном растворе положительным инотропным эффектом. Более высокая чувствительность сердец крыс с панкреонекрозом к увеличению кальция в перфузате, по-видимому, связана с развитием гипокальциемии при панкреонекрозе [17]. Затем инотропный эффект избытка Ca^{2+} в перфузате нивелировался, а с 5-й мин отчетливо нарастала кардиодепрессия (снижалось систолическое и развиваемое давление) и заметно ухудшалась релаксация, о чем свидетельствовало нарастание диастолического давления в желудочке и существенное снижение скорости расслабления. По окончании гиперкальциевой перфузии систолическое давление в группах II и III снижалось на 26 и 34%, соответственно. Развиваемое давление уменьшилось в 2,4 и в 5,6 раз, а диастолическое возросло во II группе в 1,2 раза, а в III группе — в 1,25 раза по сравнению с контролем. Подобным образом изменялись и скоростные показатели: если в контроле скорость сокращения уменьшилась в 5,7 раз (с $1798 \pm 33,8$ до $313 \pm 11,6$ мм рт. ст./с), то в опытных сериях это снижение было более значительным. Во II группе она уменьшилась в 8 раз (с $1000 \pm 30,3$ мм рт. ст. до $125 \pm 3,6$ мм рт. ст.), а в III группе — в 9,4 раза (с $971 \pm 39,3$ мм рт. ст. до $103 \pm 3,8$ мм рт. ст.). Более значительно снижалась скорость расслабления. Во II группе она уменьшилась в 14 раз (с $874 \pm 23,3$ мм рт. ст. до $62 \pm 1,8$ мм рт. ст.), а в III группе — в 16 раз (с $839 \pm 18,7$ мм рт. ст. до $51 \pm 3,9$ мм рт. ст.). В контроле скорость расслабления уменьшилась в 7,7 раза.

Таким образом, изолированные сердца животных, взятые через сутки после моделирования панкреонекроза, отличаются повышенной чувствительностью к ионам кальция. В нормальных условиях увеличение концентрации Ca^{2+} во внешней среде и саркоплазме активирует Са-АТФазу сарколеммы и саркоплазматического ретикулаума и увеличивает скорость его поглощения этими мембранными структурами [16]. Нарушение этой нормальной реакции у сердец животных с панкреонекрозом свидетельствует о повреждении Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулаума, ответственного за расслабление сердечной мышцы.

Повреждение мембран кардиомиоцитов, выявленное нами в опытах с перфузией изолированных изоволюмически сокращающихся сердец, подтверждалось повышенным содержанием ферментов в сыворотке крови. Через сутки после моделирования панкреонекроза ак-

тивность амилазы возросла в 2 раза, а у иммуносупрессированных крыс — в 5,1 раза (табл. 2). Аналогично повышалась активность панкреатической липазы, свидетельствуя о тяжести повреждения поджелудочной железы.

Активность кардиоспецифического фермента КФК-МВ в сыворотке крови животных II группы возросла в 3,5 раза, а III группы — в 4,6 раза по сравнению с контролем. В меньшей степени в сыворотке крови нарастала активность фермента с невысокой кардиоспецифичностью — АсАТ (табл. 2). Это может косвенно свидетельствовать о гибели кардиомиоцитов или о существенном повышении проницаемости сарколеммальной мембраны, т. е. являться следствием серьезных, но обратимых нарушений в миокарде. Однако истечение из клеток таких больших белковых молекул, каковыми являются КФК-МВ, может происходить только при нарушении целостности плазматической мембраны миоцитов в результате их гибели.

Одним из патогенетических факторов повреждения мембран кардиомиоцитов может служить интенсификация свободно-радикальных процессов. В контрольной группе животных показатели хемилюминесценции плазмы и цельной крови соответствовали нормативным значениям. У крыс с панкреонекрозом (II группа) наблюдалось снижение как спонтанной (в 6,2 раза), так и люминолзависимой (в 6,3 раза) хемилюминесценции по сравнению с контролем. Более выраженные изменения этих показателей отмечались у иммуносупрессированных животных III группы, где спонтанная и индуцированная светимость снизились, соответственно, в 7,7 раза и в 9,4 раза (табл. 3). Столь значительное уменьшение люминолзависимой светимости крови по сравнению со спонтанной свидетельствует о пониженной способности лейкоцитов к активации и их невозможности полноценно осуществлять фагоцитоз. Несмотря на достоверные отличия спонтанной светимости и светосуммы хемилюминесценции плазмы во всех группах, отличий по показателям вспышки не наблюдалось. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушениях в системе про- и антиоксидантов и могут быть обусловлены дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов [18].

Важнейшую роль в повреждении сердца и развитии панкреатогенной кардиодепрессии играют вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). Так, суммарное содержание ВНСММ в плазме крыс II группы увеличилось на 60% ($p < 0,01$), а на эритроцитах — на 52% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (табл. 3). У иммуносупрессированных животных (III группа) эти показатели возросли, соответственно, на 164 и 104% ($p < 0,001$). Столь значительное увеличение параметров интоксикации в III группе связано, очевидно, с дейст-

Таблица 3

**Влияние панкреонекроза на показатели эндотоксемии
и хемилюминесценцию плазмы и цельной крови ($M \pm m$)**

Изучаемый показатель	Значения показателей в группах		
	I (n=30)	II (n=32)	III (n=18)
ВНСММ плазмы, у. е.	5,1±0,35	8,0±0,23*	13,3±0,51*#
ВНСММ эритроцитов, у. е.	8,4±0,27	12,2±0,36*	16,7±0,49*#
Катаболический пул плазмы, у. е.	0,32±0,02	1,64±0,04*	4,23±0,09*#
Катаболический пул эритроцитов, у. е.	0,29±0,02	1,03±0,04*	2,54±0,09*#
Олигопептиды плазмы, мг/л	0,18±0,01	0,27±0,01*	0,36±0,02*#
Олигопептиды эритроцитов, мг/л	0,30±0,01	0,37±0,02*	0,42±0,01*
<i>Хемилюминесценция плазмы</i>			
Спонтанная светимость, у. е.	0,31±0,02	0,07±0,01*	0,05±0,01*
Вспышка, у. е.	1,21±0,05	1,17±0,05	1,02±0,05*
Светосумма, у. е.·мин	0,73±0,05	0,43±0,04*	0,35±0,02*
<i>Хемилюминесценция цельной крови</i>			
Светосумма, у. е.·мин (до инкубации)	7,81±0,15	1,26±0,18*	1,03±0,17*
Светосумма, у. е.·мин (после инкубации)	18,78±0,20	2,97±0,22*	1,99±0,20*#

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # — $p_{II-III} < 0,05$.

ем вводимых глюкокортикоидов, как катаболических гормонов, а также с более выраженным влиянием на организм микробов в условиях развития иммуносупрессии. Характерно, что рост содержания ВНСММ был вызван увеличением, главным образом, концентрации веществ катаболического спектра. В группе II катаболический пул ВНСММ плазмы возрос на 413%, а в группе III — на 1218%. По-видимому, столь значительное увеличение катаболического пула ВНСММ связано с патогенным действием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности на организм животных.

Содержание ВНСММ на эритроцитах животных II и III групп в 1,5 и 2,0 раза превышало контрольные значения, а веществ катаболического пула — в 3,5 и 8,7 раза ($p < 0,001$). Характерно, что увеличение значений этих показателей на эритроцитах было меньшим чем в плазме, что позволяет предположить следующее. Эритроциты при развитии панкреонекроза адсорбируют на себе значительную часть токсинов плазмы, в том числе и ВНСММ катаболического спектра. Однако адсорбция эритроцитами веществ катаболического пула не соответствует росту содержания данных веществ в плазме, что также способствует относительному увеличению содержания последних в плазме. Об этом свидетельствует и тот факт, что катаболический пул от общего содержания ВНСММ на эритроцитах в группах II и III составил, соответственно, 8,4 и 15,2%, против 21 и 32% в плазме. Содержание олигопептидов — ВНСММ с молекулярной массой не более 10–15 кД — в плазме крови у животных II группы превышало контрольные значения на 50%, а III группы — на 100%, а на эритроцитах на 23 и 37%, соответственно.

Отдельные фракции ВНСММ, главным образом регуляторного спектра, способны влиять на проницаемость клеточных мембран, изменять течение метаболических процессов, способствовать развитию гипоксии и ишемии, негативно влиять на фагоцитарную активность лейкоцитов [19, 20]. В наших опытах выявлена средней силы обратная корреляционная зависимость ($-0,75 < r < -0,51$; $p < 0,05$) между содержанием ВНСММ и показателями люминолазависимой хемилюминесценции цельной кро-

ви. Это позволяет утверждать в ведущем значении увеличения содержания ВНСММ в снижении фагоцитарной активности лейкоцитов при панкреонекрозе.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при панкреонекрозе происходит повреждение сердца с развитием сердечной недостаточности. Для выяснения механизмов панкреатогенной кардиодепрессии исследования были проведены на изолированных изоволюмически сокращающихся сердцах. В этих опытах контролировались основные детерминанты сердечной деятельности: частота сокращений, внутрисердечный объем, перфузионное давление, газовый и ионный состав перфузата. Выявленные при этом нарушения сократимости сердца зависели только от достаточно стойких метаболических и структурных повреждений, возникших в течение суток после моделирования панкреонекроза [14]. Это проявляется снижением силовых (систолическое и развиваемое давление в левом желудочке) и скоростных (скорость сокращения и скорость расслабления) параметров сократительной функции, увеличением чувствительности сердца к гипоксии и реоксигенации, а также к избытку ионов кальция в перфузионном растворе. Изолированные сердца увеличивают потребление глюкозы на единицу выполняемой функции и теряют в коронарный проток достаточно много аспартатаминотрансферазы. Все это косвенно свидетельствует о повреждении мембран кардиомиоцитов, ингибировании таких мембранолокализированных ферментов как ферменты цикла Кребса, транспортные АТФазы, в частности Са-АТФазы сарколеммы и саркоплазматического ретикулума. Наибольшее повреждение сердца выявляется в группе иммуносупрессированных животных. Ведущими патогенетическими факторами панкреатогенной кардиодепрессии миокарда являются активация процессов свободно-радикального окисления, недостаточность системы антиоксидантной защиты, нарушение биоэнергетики сердца, эндотоксемия и угнетение фагоцитоза.

Литература

1. *Багненко С. Ф., Толстой А. Д., Красногоров В. Г. и соавт.* Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения). *Анналы хирургич. гепатологии* 2006; 1: 60–66.
2. *Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бруневич С. З.* Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения. *Новый хирургич. архив* 2002; 1(5): 18–22.
3. *Chik J., Kemppainen E.* Estimating alcohol consumption. *Pancreatology* 2007; 7 (2–3): 157–161.
4. *Casals T., Aparisi L., Martinez-Costa C. et al.* Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis? *Pancreas* 2004; 28 (4): 374–379.
5. *Костюченко А. Л., Филин В. И.* Неотложная панкреатология. СПб.: Деан; 2000.
6. *Данилов А.* Острый панкреатит: клиника, диагностика, лечение. *Врач* 2003; 5: 17–19.
7. *Селиванов М. И., Гельфанд Б. Р., Бруневич С. З. и соавт.* Острый панкреатит. Пособие для врачей. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева; 2000.
8. *Багдатыев В. Е., Гольдина О. А., Горбачевский Ю. В.* Комплексная терапия деструктивного панкреатита, определяющая роль правильного выбора инфузионной терапии. *Вестн. интенс. терапии* 2008; 3: 26–32.
9. *Andoh A., Hata K., Shimada M. et al.* Inhibitory effects of somatostatin on tumor necrosis factor- α induced interleukin- β secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Int. J. Mol. Med.* 2002; 10 (1): 89–93.
10. *Кижжеева Е. С.* Системные шкалы в оценке полиорганной недостаточности при остром панкреатите. *РМЖ* 2006; 4: 49–52.
11. *Шейна Е. А., Стадников Б. А., Третьяков А. А.* Репаративный потенциал тканей поджелудочной железы при экспериментальном инфицированном панкреонекрозе. *Морфология* 2008; 5: 29–32.
12. *Моргунов С. С.* Коррекция реамбрином тканевой гипоксии и состояния про- и антиоксидантной систем у хирургических больных с гастродуоденальными кровотечениями. *Вестн. интенс. терапии* 2006; 3: 58–63.
13. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер с англ. М.: Практика; 1998.
14. *Долгих В. Т.* Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002.
15. *Laybutt D. R., Thompson A. I., Cooney G. J., Kraegen E. W.* Selective chronic regulation of GLUT1 and GLUT4 content by insulin, glucose and lipid rat cardiac muscle in vivo. *Am.J. Physiol.* 1997; 273 (3 Pt 2): H1309–H1316.
16. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина; 1984.
17. *Брискин Б. С.* Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза. *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2005; 1: 50–58.
18. *Сотниченко Б. А., Маркелова Е. В., Салиенко С. В.* Использование рекомбинантного интерлейкина-2 при остром деструктивном перитоните. *Хирургия* 2005; 5: 21–22.
19. *Николаев А. А.* Средние молекулы и их фракции при астраханской риккетсиозной лихорадке. *Клин. лаб. диагностика* 1999; 6: 41–42.
20. *Карякина Е. В., Белова С. В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений. *Клин. лаб. диагностика* 2004; 3: 3–8.

Поступила 4.02.09

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций